



Andre rusmidlers effekt på hjerneutvikling hos fosteret – senfølger av eksponering





Klassifisering av rusmidler

1. Sedativa / dempende rusmidler / "downers": opiater, alkohol, cannabis (hasj, marihuana), benzodiazepiner
2. Stimulantia / "uppers": kokain, amfetamin, metylfenidat (Ritalin) og metamfetamin (inkl. MDMA, såkalt ecstasy), nikotin, kaffe, te, antidepressiva.
3. Hallusinogener: LSD og meskalin, ketamin, PCP

Andre stoffer.....

Effekt	Alkohol	Marihuana	Kokain	Heroin	Tobakk
f. Vekt	X		X	X	X
Vekst retardasjon	X				
Ansikts Deformiteter	X				
Lite hode	X				
Kognitive utfall	X	X			
ADHD symptomer	X	X		X	X
Søvnvansker	X	X	X	X	X
Spisevansker	X		X		
Mye gråt	X	X	X	X	
Økt risiko for plutselig spedbarnsdød	X			X	X
Skade på organer/ fødsels defekter	X				
Pustevansker	X			X	X

Noen virkningsmekanismer



- Tidlig i svangerskapet (1.trimester - organogenese): teratogen effekt fører til medfødte organmisdannelser
- Senere: mer subtil effekt som unormal vekst/modning, endringer i nevrotransmittorer/ reseptorer og effekt på hjerneorganisering
- Effekt via mor / morkakepåvirkning = mindre næring til fosteret, dårlig ernæring hos mor, dårlig helse-oppfølging, vold, infeksjoner, prematur fødsel, SGA (small-for-gestational-age)

Påvirkning av fosterets vekst



- Lav fødselsvekt er koblet til:
 - Røyking (Zarèn, 1996)
 - Alkohol (Jones, 1973)
 - Opiater – primært el. sekundæreffekt (Bada, 2002; Hulse, 1997)
 - Kokain (Zuckerman, 1989)
 - Methamfetamin (få studier) (Nguyen, 2010)



In addition to alcohol exposure in utero, substance abuse amongst pregnant women is a considerable risk factor for the developing fetus. In the 2002–2003 National Survey on Drug Abuse and Health in the U.S.A., 4.3% of pregnant women aged 15–44 reported having used illicit drugs

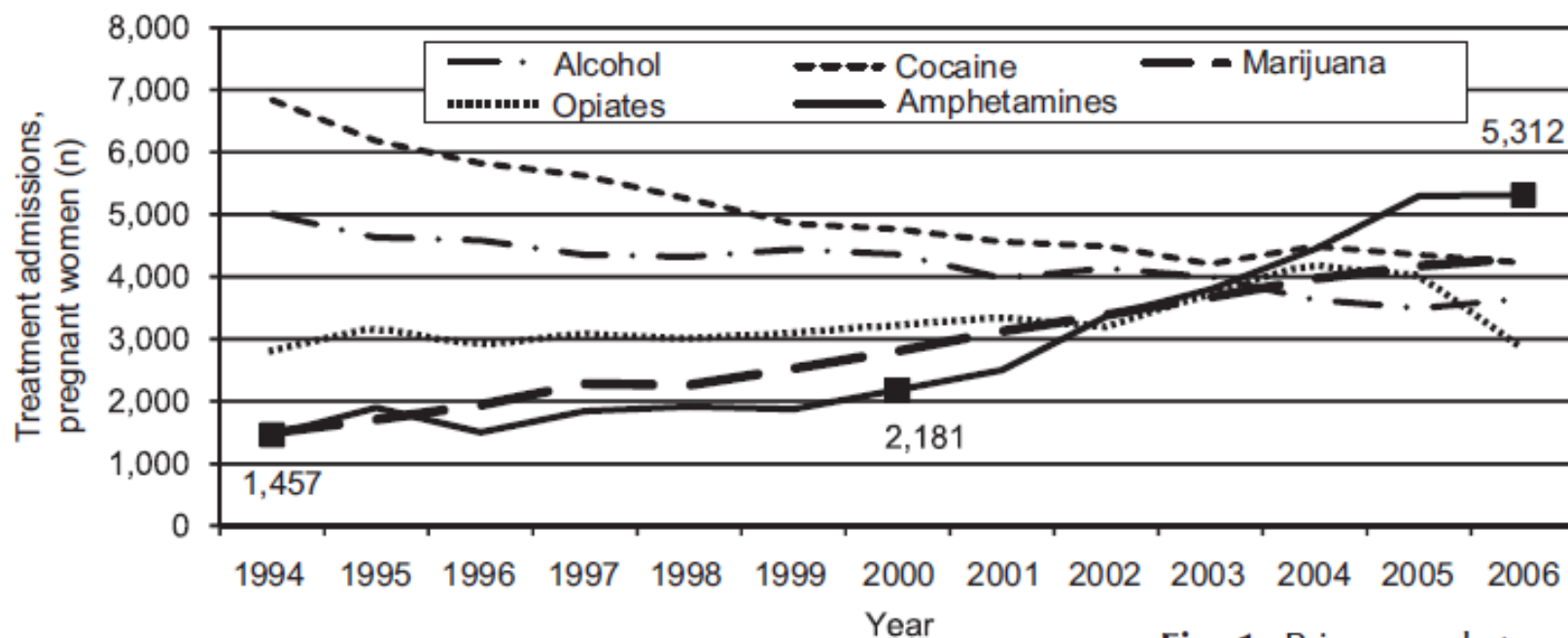


Fig. 1. Primary substance among pregnant women in substance treatment. *Terplan. Methamphetamine Treatment Among Pregnant Women. Obstet Gynecol 2009.*



Kokain



Kokain



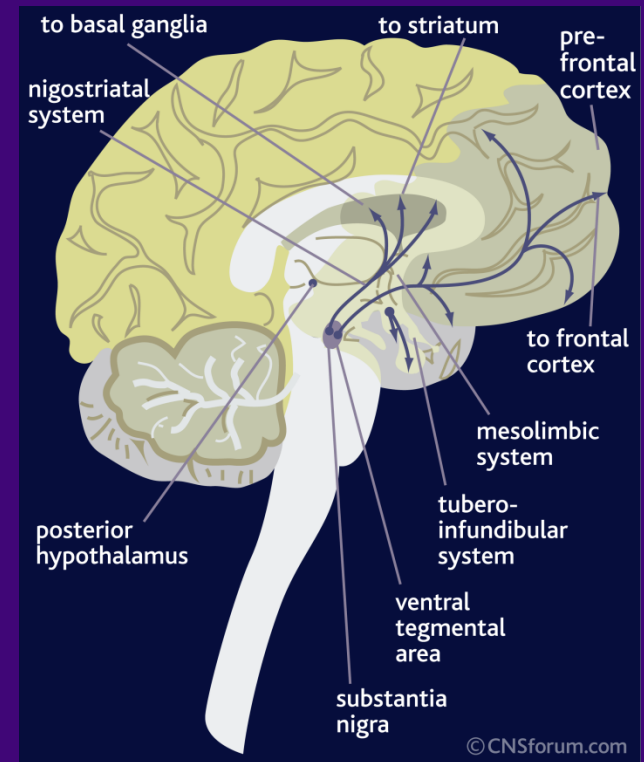
- Krysser placenta og blod-hjerne-barrieren
- Påvirker utviklingen av nevroner og kan føre til feilutvikling av hjernen
- Affiserer spesielt *frontal cingulate cortex*
- Områder som er involvert i oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, er særlig sårbare.



Virkningsmekanisme



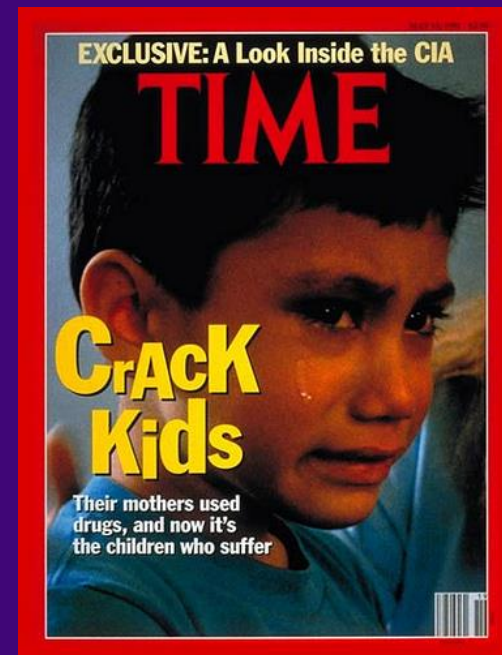
- Kokain får blodårene til å trekke seg sammen (vasokonstriksjon) – kan føre til hypoksi (oksygenmangel) (Volpe, 1992)
- Påvirker dopaminrike kortikale områder - viktige for eksekutive funksjoner (Lidow, 2003).
- Aper utsatt for kokain i andre trimester: påvist mindre antall nevroner i hjernebark (Lidow, 2003)



Ved fødsel



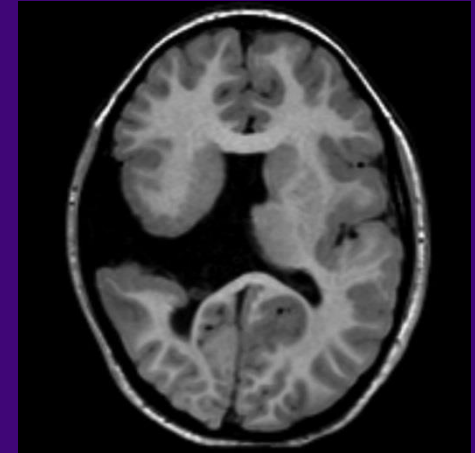
- Lavere fødselsvekt
- Lavere fødselslengde
- Liten hodeomkrets
- MEN: «Catch-up» vekst senere (vs. FASD)
- Nyfødtperiode: Urolige, endret våkenhet, skvetter lettere, dårligere på orientering.



Funn på MRI: Kokain



- Kortikale infarkter
- Nevralrørsdefekter
- Schizencephali (se MR-bilde)
- Nedsatt mengde grå substans
- Økt volum av amygdala (Rao *et al.* 2007)
- Nedsatt volum av nucleus caudatus
- Volumreduksjon av corpus callosum
 - Doseavhengig effekt (Dow-Edwards *et al.* 2006)



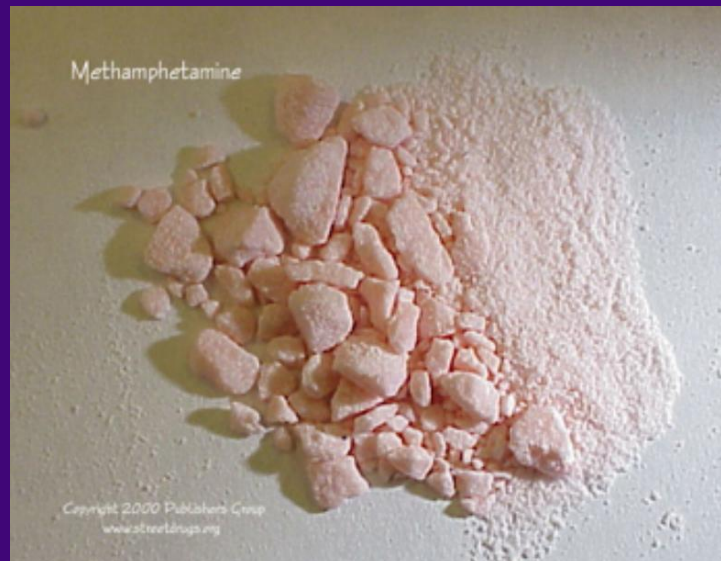
Struktur - funksjon: Kokain



- Reduksjon av grå substans i hø parietallapp ved 7-8 års alder korrelerte med vansker med visuell oppmerksomhet, visuo-motoriske ferdigheter (Dow-Edwards et al. 2006)
- Reduksjon i ve bakhodelapp korrelerte med visuo-motoriske vansker (Dow-Edwards et al. 2006)
- Avvik i frontal hvitsubstans hadde vansker på TMT del B – visuospatial funksjon og eksekutivfunksjoner (Warner et al. 2006)



Metamfetamin





Metamfetamin

- Syntetisert fra efedrin i 1893
- 5,2% av gravide i USA (Arria, 2006; IDEAL study)
- ”fetteren ” til amfetamin





Metamfetamin

- Mest utbredte narkotikum på verdensbasis
- The 21st century's first drug "epidemic."
- Personer > 12år: 1997: 2.5%, 2002: 5.3% hadde forsøkt metamfetamin
- 45% kvinner, de fleste i fertil alder
- Ca. 6% bruker narkotika i svangerskapet (IDEAL study), 40% av disse bruker metamfetamin.
- 25% av alle kvinner innlagt for behandling av rusmisbruk i svangerskapet (Høy komorbiditet, psykose, lav SES, fattigdom, kriminalitet, polydrugs hos 62%)



Verdensproblem

- I følge WHO er amfetaminliknende stoffer de mest vanlige å bruke av de ulovlige stoffene dersom man ser bort fra hasj.
- På verdensbasis: Methamfetamin står for mer enn 90% av forbruket av amfetaminliknenede stoffer som blir misbrukt.
- Enkelt og billig å fremstille (“fattigmanns kokain”).
- Google søk: “How to make meth” gav 799 000 treff.
- Norge er det landet i Europa hvor meth øker raskest.
- Svært lite forskning på effekt av meth i fosterlivet.



Psykologiske effekter av meth.

- **“High”**: euforia, angst, økt libido, økt våkenhet, bedre konsentrasjon, mer energi, selv-tillit, eksitasjon/ opphisselse, mer sosial, mer irritabilitet, økt aggresjon.
- **Psykosomatiske problemer**: følelse av at tennene “klør”, psykomotorisk agitasjon, følelse av makt og/eller overlegenhet, repeterende atferd, tvangshandlinger, paranoia.
- **Amfetamin-psykose**: ved kronisk høye doser.

**NO ONE THINKS THEY'LL LOSE
THEIR VIRGINITY HERE.
METH WILL CHANGE THAT.**

HAWAII METH PROJECT™



METH
NOT EVEN ONCE.

HawaiiMethProject.org

HAWAII METH PROJECT



**SCABS, HALLUCINATIONS, AND BODY SORES.
THEN THINGS REALLY GO DOWNHILL.**

METH
NOT EVEN ONCE

HawaiiMethProject.org

Informasjonskampanje
i bussene i Honolulu,
Hawaii, USA



MONTANA METH PROJECT
1-888-366-6384

**YOU'LL NEVER WORRY ABOUT
LIPSTICK ON YOUR TEETH AGAIN.**

METH
NOT EVEN ONCE.
NotEvenOnce.com



MONTANA METH PROJECT
1-888-366-6384

**ACTUALLY, DOING METH WON'T MAKE
IT EASIER TO HOOK UP.**

METH
NOT EVEN ONCE.
NotEvenOnce.com

Virkningsmekanismer av meth



- Nevrotoksisk effekt: Fører til massiv økning av katekolaminer (dopamin og noradrenalin) i synapsene, dannelse av frie oksygenradikaler og NO, fører til neurondød (apoptose).
- Vasokonstriksjon og nedsatt blod flow - ischemi
- Virker på hypothalamus - hypofyse – binyrebarkaksen – neuroendokrine konsekvenser?
- Forandret genekspressjon (epigenetisk effekt)
- Dyremodeller: Omfattende skade av CNS, synsbaner og motoriske baner / barkområder er affisert
- Få studier med bildeundersøkelser på eksponerte barn foreligger



Altered neurometabolites and motor integration in children exposed to methamphetamine in utero.

[Chang L](#), [Cloak C](#), [Jiang CS](#), [Farnham S](#), [Tokeshi B](#),
[Buchthal S](#), [Hedemark B](#), [Smith LM](#), [Ernst T](#).

Neuroimage 2009 Nov 1;48(2):391-7. Epub 2009 Jul

- 49 METH-exposed and 49 controls
- Ca halvparten av barna som var utsatt for meth under svangerskapet, hadde vansker med visuell-motorisk koordinering.

Kognitive vansker hos barn utsatt for Meth *in utero*



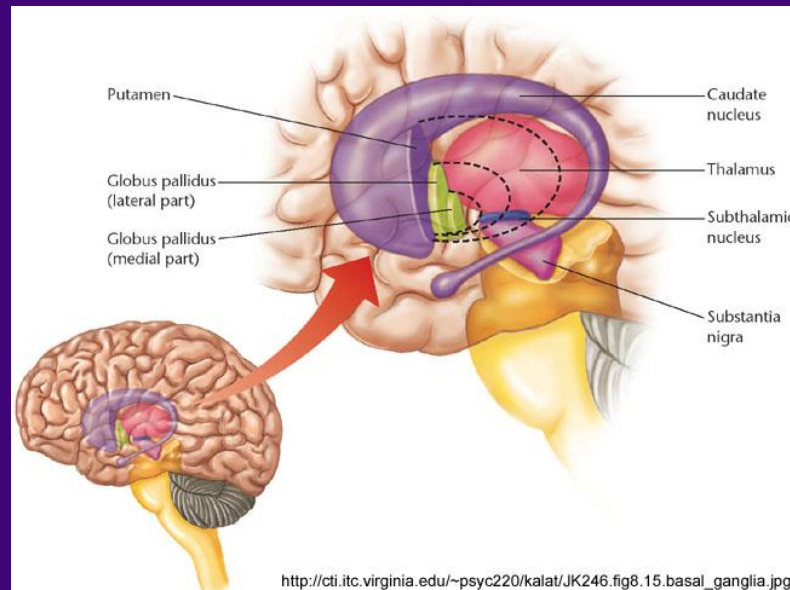
	Control	Meth	% Difference	P-values
Visual Motor Integration	104±11	87.8±18	-15	0.01
Attention and Psychomotor speed (TOVA)	101±5	83±9	-18.6	0.001
Verbal Memory (short-delay)	109±17	83±9	-24	0.001
Verbal Memory (Long-delay)	105±15	86±11	-17	0.007
Spatial Memory (Long-delay)	116±4	107±11	-7.8	0.04
Vocabulary (Naming)	123±16	109±13	-11.4	0.05
Intelligence (WISC or WPPSI)	104±21	95±10	-8.7	0.02

Scores on these tests are scaled to an age-appropriate database

Metamfetamin – MR funn

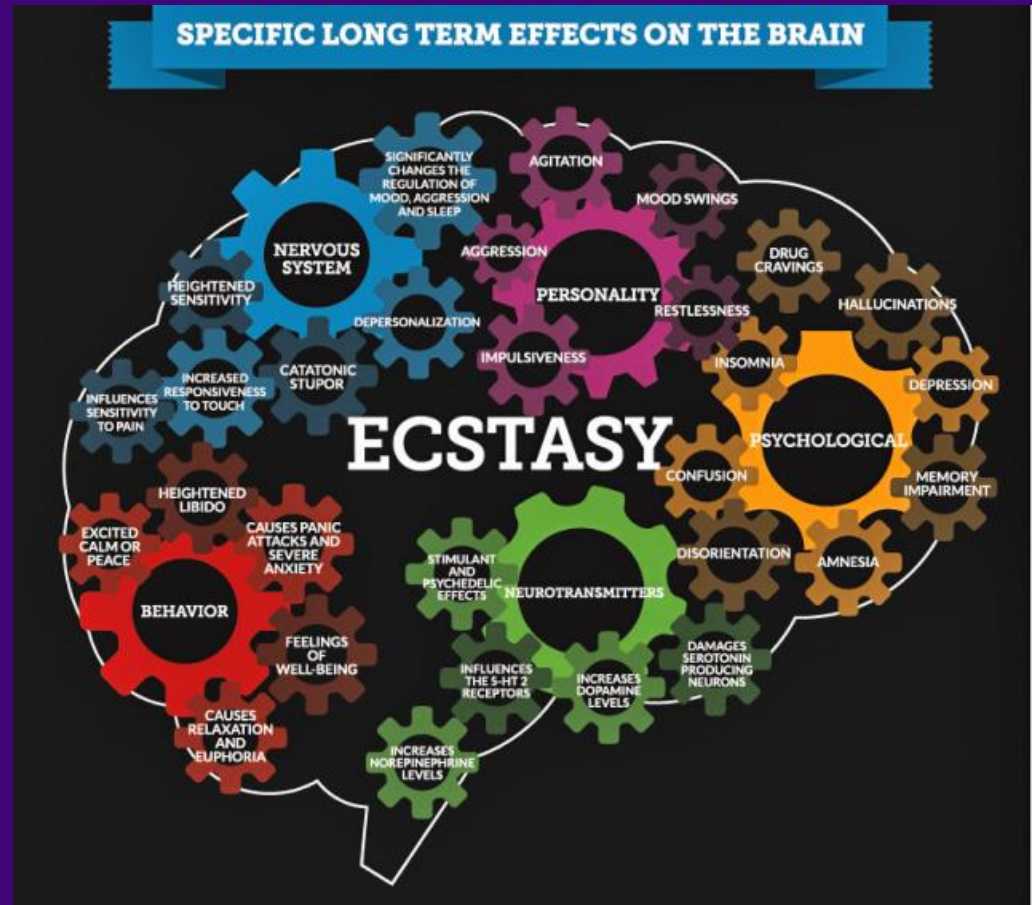


- Redusert volum av basalganglier (putamen og globus pallidus) og hippocampus, forandret mikrostruktur av hvit substans (mer pakkede fibre?), endret sammensetning av neurometabolitter i hjernen





Ecstasy



Ecstasy



- 3,4-methylenedioxyamphetamine – MDMA)
- 10% av ungdommene er brukere (Johnston 2005, Singer 2004)
- Virker hovedsakelig på serotonin/dopamin-nettverkene i hjernen
- Dyrestudier: neonatale skjelvinger, lærevankser og hukommelsesvansker
- Økt forekomst av medfødte misdannelser (McElhatton 1999)
- DAISY-studien: Mødreintervjuer, us av barna ved 1 og 4mnds alder
- 28 UK kvinner multidrugs med ecstasy, 68 uten ecstasy
- Barn utsatt for ecstasy: forsinket motorisk utvikling ved 4 mnds alder. Dose-respons sammenheng

Ecstasy – 1 års oppfølging



- Mengde ecstasy-bruk predikerte dårligere mental og motorisk utvikling hos barnet ved 12mnds alder. Stort forbruk: Motorisk forsinkelse.
- Ikke effekt på språk, emosjonell regulering, foreldrestress

TABLE 7 Twelve-Month (Adjusted) Outcomes by Heavier Versus Lighter and Nonexposed MDMA Status, Mean (SD)

	MDMA Status			F/ χ^2	P
	Heavier (n = 10)	Lighter (n = 12)	None (n = 57)		
Age, mo	12.6 (0.65)	13.2 (2.1)	12.8 (0.56)	0.60	.44
MDI ^a	98.5 (11.4)	103.4 (6.3)	103.4 (8.5)	3.50	<.07
% < 85, n (%)	2 (20)	0	0	—	—
% < 70, n (%)	0	0	0	—	—
PDI ^b	76.0 (11.8)	99.8 (12.3)	92.0 (16.4)	10.65	<.002
% < 85, n (%)	8 (80%)	2 (17%)	17 (30%)	10.69	<.002
% < 70, n (%)	3 (30%)	0	4 (7%)	6.34	<.04
Behavioral Rating Percentile					
Emotional Regulation ^a	66.4 (32)	57.8 (34)	61.8 (32)	0.15	<.71
Orientation ^c	54.9 (33)	70.6 (26)	65.5 (25)	2.7	<.11
Motor Quality ^d	71.3 (32)	88.8 (15)	87.6 (17)	12.4	<.001
Preschool Language Scale					
Auditory Comprehension ^d	93.1 (6.9)	87.5 (5.1)	92.7 (8.9)	0.16	<.69
Expressive Communication ^e	97.2 (10.4)	99.5 (7.8)	95.8 (9.9)	0.10	<.75
Total Language ^e	94.9 (8.5)	93.0 (5.9)	94.4 (8.4)	0.00	<.98
Parenting Stress Child Domain ^f	92.2 (29)	89.6 (11)	90.9 (18)	0.07	<.79



Opiater





Effekter i svangerskapet / etter fødsel

- Risiko for dødfødsel, vekstretardasjon, prematuritet og neonatal død økt 3-7x
- Kognitive / eksekutive vansker hos barna
- Årsak: Heroin eller livsførsel
- Alvorlig abstinens i 50-80%





Opiater - hjernefunn

- Kognitive utfall som er beskrevet, passer med studier som har vist redusert volum i isse (parietal)-lappen og i corpus callosum (Dow-Edwards, 2006)
- Forsinket myelinisering av hvit substans i panne (frontal)-lappen (Warner, 2006)



MR funn ved opiatmisbruk i sv.skapet

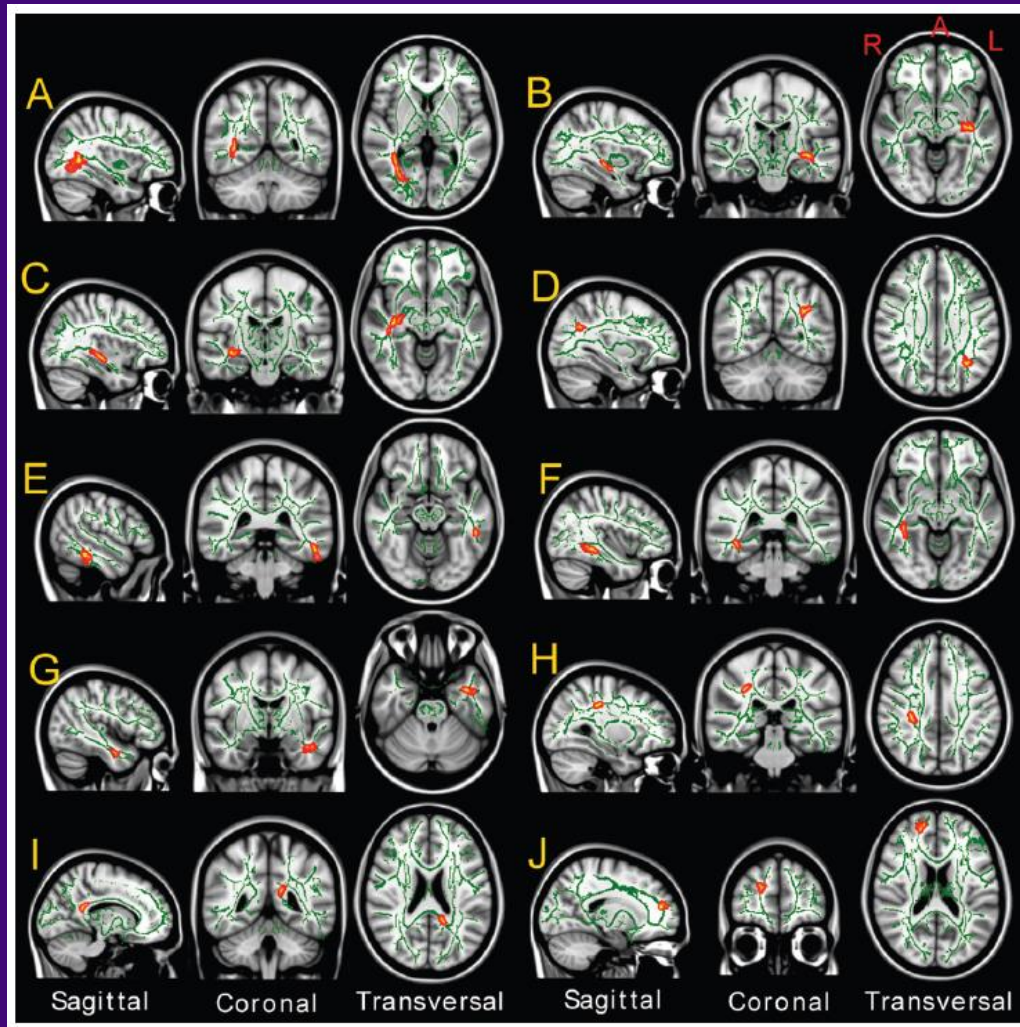


Norsk studie

Volumetri: 14 poly-substanseksponerte barn – mindre volumer av en rekke hjernestrukturer: hjernebark, amygdala, dype kjerner, lillehjerne, hjernestamme, områder med tynnere hjernebark (lateral orbitofrontal cortex).

DTI studie: 10 clusterer i sentrale, bakre og nedre deler av hjernen hvor medikamenteksponerte barn hadde lavere FA verdier som uttrykk for avvik i mikro-strukturen i hvit substans, dvs. avvik i ledningsnett i hjernen. Lavere FA korrelerte med lavere kognitiv skåre.

White Matter Characteristics and Cognition in Prenatally Opiate- and Polysubstance-Exposed Children: A Diffusion Tensor Imaging Study



Opiatmisbruk/metadon



- USA: 2,3% av alle graviditeter
- Økende bruk av metadon til gravide rusmisbrukere - 12 mill. heroinbrukere i Kina (?)
- Ikke påvist medfødte misdannelser av heroinbruk i sv.skapet
- Abstinens i nyfødtpperioden – spes. metadon
- Lav f.vekt, prematuritet og SGA er rapportert (Chiriboga CA 2003)
- Metadon har mindre effekt på føtal vekst enn heroin – bedre ernæring hos mor?
- Neonatalt abstinenssyndrom (NAS): 48-72t etter fødsel - CNS dysfunksjon, pusteproblemer, matingsvansker etc., mer uttalt av metadon, kan medføre samspillsvansker/tilknytningsforstyrrelse (?)

Opiatmisbruk/metadon



- Vansker sett hos barnet: Kort oppmerksomhetsspenn, hyperaktivitet, søvnevansker ved 1-3 års alder (Rosen 1985).
- Lette hukommelsesvansker og perseptuelle vansker hos større barn (Lifschitz MH 1991).
- Usikkert hva som skyldes opiater i fosterlivet og hva som skyldes miljø/arv.
- Kanadisk studie: Barn adopterte i nyfødtp perioden gjorde det like bra som ikke-eksponerte mtp IQ, men økt forekomst av depresjon i tidlig voksen alder (Lipman EL 1993).



Cannabis Marihuana



Marihuana



- Krysser i begrenset grad placenta
- Føtal konsentrasjon lavere enn hos mor
- Kan påvirke blodtilstrømning til fosteret – redusert fostervekst
- Sekundæreffekt av mors atferd.
- Langvarig eksponering – kan være i kroppen i opptil 30 dager etter bruk.
- Ved røyking av marihuana: 5x så mye karbondioksid som ved røyking av sigaretter.





Cannabis (Hasj / marihuana)

- Lav fødselsvekt
- Slapp/driker dårlig i nyfødtp perioden
- Tremor/sitringer/hyperrefleksi – abstinens?
- Nedsatte eksekutivfunksjoner? Dårlig korttidsminne, Visuo-perseptuelle vansker, nedsatt vedvarende oppmerksomhet, ADHD-bilde
- Selektiv (?) effekt på prefrontal cortex?



Marihuana

- Fried *et al.* 2001, 2003 : Fant ingen forskjeller i fødselsvekt eller gestasjonsalder, men lavere hodeomkrets frem til 6 år.
- Endret atferd i nyfødtperiode (søvn, redusert habituering til visuelle stimuli etc).
- Foreldre rapporterte oppmerksomhets vansker og nedsatt impulskontroll ved 6 års alder.
- Ved 13-16 års alder dose-respons sammenheng mellom mengde marihuana prenatalt og vansker med vedvarende oppmerksomhet.
- Ingen sammenheng med IQ



Nikotin



Røyking / nikotin i svangerskapet



- Samtidig alkoholbruk eller annet misbruk
- Metamfetaminbrukere: 80% røykere
Della Grotta et al. 2009
- Alkoholbrukere: 55% røykere
Aliyu et al. 2009



Nikotin / tobakk



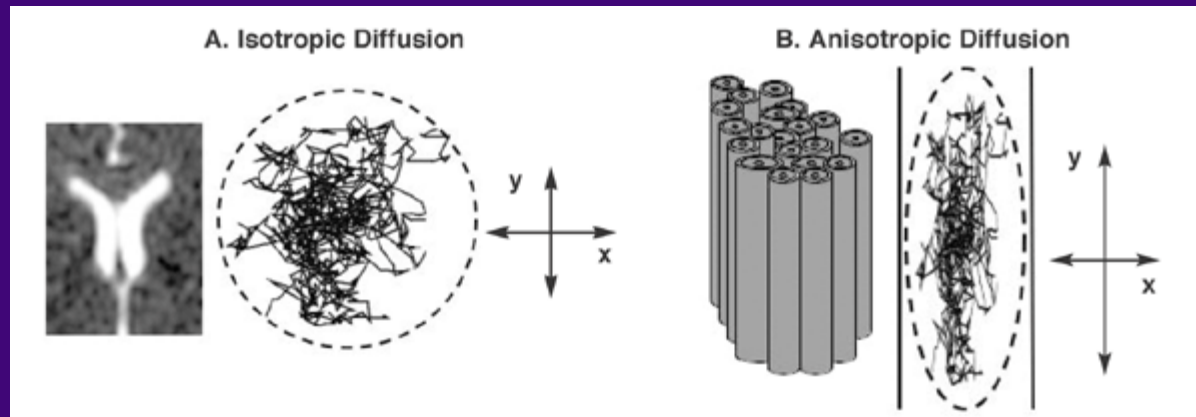
- Konsentrasjon i fosteret 15% høyere enn hos mor
- Lavere blodstrøm i morkaka, innvirkning på utvikling av hjernebark, luftveiseepitel og føtal vekst
- Økt spontanabort, placentalsøsning, prematur fødsel, føtal vekstretardasjon
- Lite hode (mikrocefali)
- Økt forekomst ADHD, lærevansker, forsinket språkutvikling, nedsatt visuelt minne



Nikotineksponering i fosterlivet: MR funn



- Tobakk: ca 50% fortsetter å røyke i sv.skapet
- Nedsatt hjernevolum pga nedsatt antall nevroner (?)
- Nedsatt corpus callosum pga redusert antall fibre
- Lite bildestudier finnes: Forverrer effektene av kokain? Områder med tynnere hjernebark.
Diffusjons-MRI: høyere FA verdier – mer pakkede fibre (mindre sprouting??)





Benzodiazepiner

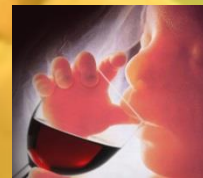


Benzodiazepiner



- Virker på GABA reseptorene
- Medfødte misdannelser hos fosteret (?)
 - Lorazepam: Analtresi
 - Andre misdannelser: leppe-spalte, hjertefeil (?)
 - Museforsøk: Hyperaktivitet
 - Lite data finnes vedr. skadelige effekter av BZD på fosteret. Sannsynligvis ganske trygt å bruke.
 - Lægreid: "Benzodiazepine syndrome" – dysmorfisme, hjernemisdannelser, mental retardasjon, neonatal abstinens (usikkert om reelt syndrom)
 - Neonatal withdrawal syndrome, Floppy infant syndrome

Feilkilder ved tolkning av funn



- Polysubstans-misbruk
- Vet lite om hvordan interaksjoner mellom de ulike rusmidlene påvirker hjerneutvikling
- Krever svært store studier, vanskelig dersom MR skal gjøres
- Mange confounders: prematuritet, SGA, fattigdom, arv, foreldrefaktorer
- De fleste studier er tverrsnittsstudier, ikke longitudinelle studier med MR
- Selvrapporing har mange feilkilder
- Hva er “normalfunn” på MR? Mor-Barn studien

FASD is 100% preventable



© Bruce Ritchie

www.faslink.org

Slutt

